

**Figure 1.** Immunohistochemistry of cytotoxic molecules. (a) Granulysin in Stevens–Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN); (b) granulysin in erythema multiforme major (EMM); (c) granzyme B in SJS/TEN; (d) granzyme B in EMM; (e) perforin in SJS/TEN; (f) perforin in EMM. In cases of SJS/TEN, the inflammatory infiltrates expressing cytotoxic molecules accumulated predominantly in the lower epidermis and subepidermal bulla (left side in panels [a], [c] and [e]), whereas they were relatively sparse in extensive epidermal necrosis (right side in panels [a], [c] and [e]). (Original magnification  $\times 200$ .)

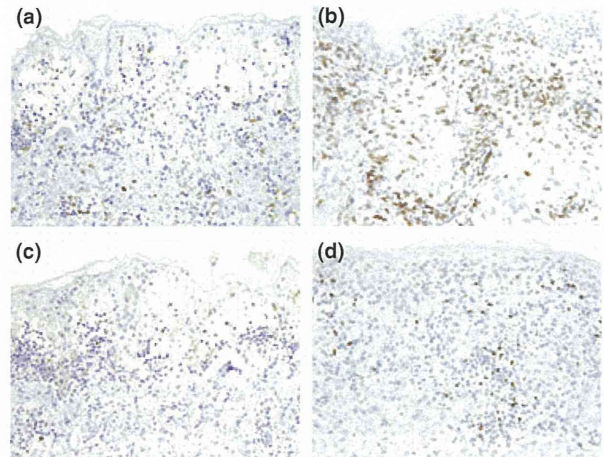
were sparse in SJS/TEN, whereas they were abundant in EMM (Fig. 2).

#### Double immunofluorescence labeling

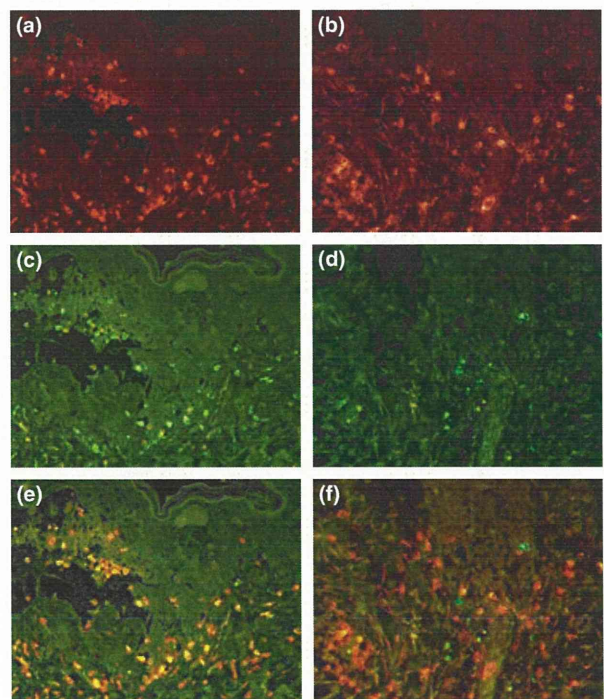
Many CD8<sup>+</sup>, granulysin<sup>+</sup> cells (Fig. 3), CD8<sup>+</sup>, granzyme B<sup>+</sup> cells and CD8<sup>+</sup> perforin<sup>+</sup> cells (Fig. 4) densely infiltrated the SJS/TEN specimens, whereas these double-positive cells were sparse in EMM. With double immunofluorescence of CD3 and Foxp3, double-positive cells were scarce in SJS/TEN, while a few double-positive cells were found in the upper dermis of EMM.

#### Quantitative analyses

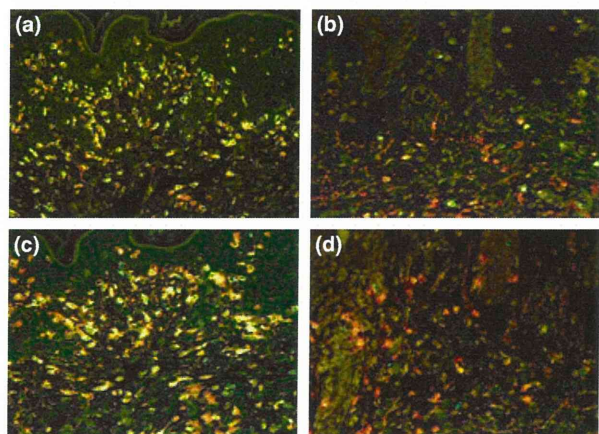
The proportions of granulysin<sup>+</sup> cells/CD8<sup>+</sup> cells ( $P = 0.012$ ) and perforin<sup>+</sup> cells/CD8<sup>+</sup> cells ( $P = 0.037$ ) in SJS/TEN were significantly higher than in EMM (Fig. 5). However, the proportion of granzyme B<sup>+</sup> cells/CD8<sup>+</sup> cells in SJS/TEN was similar to that in EMM ( $P = 0.103$ ) (Fig. 5). In some cases of SJS/TEN, the infiltrates expressing cytotoxic molecules accumulated predominantly in the lower epidermis and subepidermal bulla, whereas they seemed to be sparse in extensive epidermal necrosis (Fig. 1). However, no statistically significant differences were observed between areas of



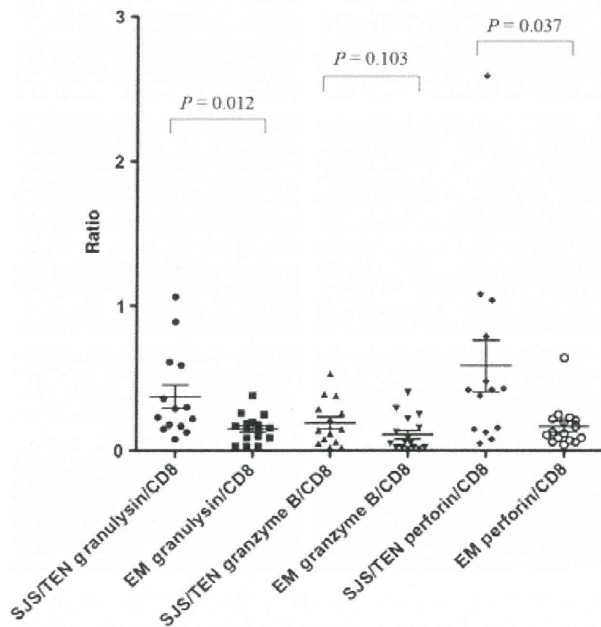
**Figure 2.** Immunohistochemistry of CD4 and Foxp3. (a) Inflammatory infiltrates expressing CD4 in the epidermis and dermis were sparse in Stevens–Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN), (b) whereas they were dense at the interface and in the dermis of erythema multiforme major (EMM). (c) Foxp3<sup>+</sup> cells were minimal in SJS/TEN, (d) whereas they infiltrated in the epidermis and dermis of EMM. (Original magnification  $\times 200$ .)



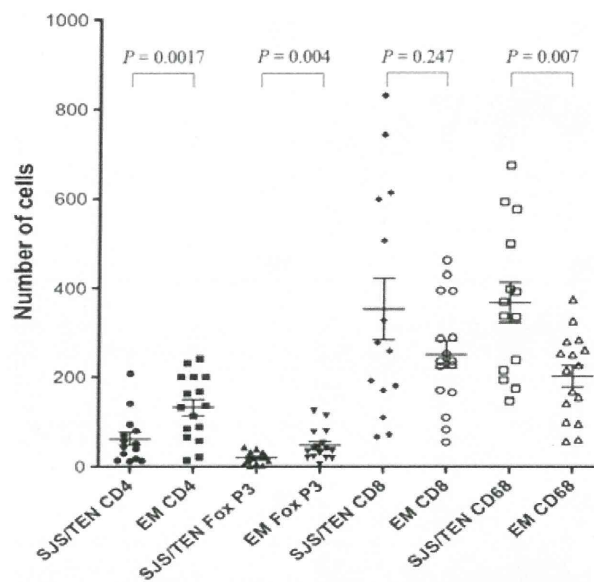
**Figure 3.** Double immunofluorescence labeling of CD8 and granulysin in Stevens–Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN) and erythema multiforme major (EMM). (a,b) CD8 was labeled with Cy3, producing a red signal, (c,d) while granulysin was labeled with Alexa Fluor 488, producing a green signal. (a,c,e) SJS/TEN; (b,d,f) EMM. (e) When CD8 and granulysin labeling were merged, yellow signals were found in the bulla and dermis of SJS/TEN, (f) whereas they were minimally found in EMM. (Original magnification  $\times 400$ .)



**Figure 4.** Double immunofluorescence labeling of CD8 and cytotoxic molecules in Stevens–Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN) and erythema multiforme major (EMM). (a,b) CD8 was labeled with Cy3, producing a red signal, while (a,b) granzyme B and (c,d) perforin were labeled with Alexa Fluor 488, producing a green signal. (a) Double-positive cells showed a yellow signal. CD8<sup>+</sup> and granzyme B<sup>+</sup> cells were densely observed in SJS/TEN, (b) whereas they were sparse in EMM. Similarly, CD8<sup>+</sup> and perforin<sup>+</sup> cells were more frequent in (c) SJS/TEN than in (d) EMM. (Original magnification  $\times 400$ .)



**Figure 5.** Quantitative analyses of cytotoxic molecules. The proportions of granzyme B<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> cells ( $P = 0.012$ ) and perforin<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> cells ( $P = 0.037$ ) in Stevens–Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN) were significantly higher than in erythema multiforme major (EMM). No significant difference in the proportion of granzyme B<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> cells between SJS/TEN and EMM was observed ( $P = 0.103$ ).



**Figure 6.** Quantitative analyses of CD4, CD8, Foxp3 and CD68. The density of Foxp3<sup>+</sup> cells in Stevens–Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN) was significantly lower than that in erythema multiforme major (EMM) ( $P = 0.004$ ). Similarly, the density of CD4<sup>+</sup> cells in SJS/TEN was significantly lower than that in EMM ( $P = 0.0017$ ). No significant difference in CD8 was observed between SJS/TEN and EMM ( $P = 0.247$ ). The density of CD68<sup>+</sup> cells in SJS/TEN was significantly greater than that in EMM ( $P = 0.007$ ).

extensive necrosis and the periphery of epidermal necrosis in SJS/TEN cases.

The number of Foxp3<sup>+</sup> cells/five high-power fields in SJS/TEN was significantly lower than that in EMM ( $P = 0.004$ ). Similarly, the number of CD4<sup>+</sup> cells/five high-power fields in SJS/TEN was significantly lower than that in EMM ( $P = 0.0017$ ) (Fig. 6). Conversely, no significant difference in either CD1a ( $P = 0.1903$ ) or CD8 ( $P = 0.247$ ) was observed between SJS/TEN and EMM (Fig. 6). Where the epidermis exhibited full-thickness necrosis in SJS/TEN, the number of CD1a<sup>+</sup> cells was depleted focally. The number of CD68<sup>+</sup> cells/five high-power fields in SJS/TEN was significantly greater than that in EMM ( $P = 0.007$ ) (Fig. 6).

## DISCUSSION

This study observed significantly higher granzyme and perforin expression within the CD8<sup>+</sup> T cells of SJS/TEN than in EMM. This implies that granzyme and perforin are upregulated in the CD8<sup>+</sup> T cells of SJS/TEN. In apoptosis, cell death is mediated by cytotoxic T cells or natural killer (NK) cells. In the first process, granule exocytosis occurs with the secretion of the lytic protein perforin, which may form a pore in keratinocytes, allowing the entry of the co-secreted granule contents, such as granzymes and granzyme. Granulysin is a cationic cytolytic protein released primarily by cytotoxic T lymphocytes and NK cells.<sup>11</sup> Granulysin induces apoptotic cell death by damaging the cell membrane via a negative charge and disrupting the transmembrane potential of the mitochondria.<sup>12</sup> These processes require cell–cell contact to kill the target cells. In

this study, the average number of days between the onset of the rash and the skin biopsy in SJS/TEN was  $4.14 \pm 3.48$ . This period was roughly consistent with the time when the serum granulysin levels in most patients with SJS/TEN were elevated.<sup>6</sup> In our study, some cases of SJS/TEN showed sparse infiltrates expressing cytotoxic molecules in the area of extensive epidermal necrosis. However, no significant differences were observed between the areas of extensive necrosis and adjacent areas with an inflammatory infiltrate.

Using gene expression profiling, Chung *et al.*<sup>5</sup> demonstrated that granulysin was the most strongly expressed key cytotoxic molecule, as confirmed by quantitative polymerase chain reaction and immunohistochemistry. There are two forms of granulysin, the 15-kDa form and the 9-kDa form, which is the processed form of the 15-kDa precursor.<sup>13</sup> In the immunohistochemical analysis of SJS/TEN in Chung *et al.*, granulysin was not expressed in the inflammatory infiltrates, but was preferentially expressed in the blister fluids and necrotic keratinocytes. The granulysin detected in the blister fluids in their study was predominantly the 15-kDa form; the 9-kDa form was not detected. The 15-kDa granulysin is secreted extracellularly by NK cells and cytotoxic T cells via the non-granule exocytic pathway, and its concentration is elevated after T-cell activation.<sup>11</sup> Chung *et al.* demonstrated experimentally that in addition to the 9-kDa form, the 15-kDa form could also mediate extensive keratinocyte apoptosis.

Another immunohistological analysis of cutaneous adverse drug reactions showed that the granulysin was localized in CD8<sup>+</sup> T lymphocytes and NK cells labeled with the natural cytotoxicity receptor NKp46 using double-labeling immunohistochemistry.<sup>14</sup> That study compared the numbers of granulysin<sup>+</sup> infiltrating cells among TEN, fixed drug eruption, maculopapular exanthema and acute generalized exanthematous pustulosis. Granulysin<sup>+</sup> infiltrating cells were not specific to SJS/TEN, and a quantitative difference was observed among these cutaneous adverse drug eruptions.<sup>14</sup> In our study, granulysin<sup>+</sup> or perforin<sup>+</sup> cells were found in both SJS/TEN and EMM. However, the densities of granulysin<sup>+</sup> and perforin<sup>+</sup> cell were significantly higher in SJS/TEN than in EMM. Hence, quantitative analyses of granulysin and perforin could help to discriminate SJS/TEN from EMM using a skin biopsy in the early period of disease.

In the pathogenesis of SJS/TEN, an abnormal balance of effector T cells and Treg has been proposed.<sup>8,15</sup> The depletion of circulating CD4<sup>+</sup> T cells in blood with some deposition in the cutaneous perivascular region was demonstrated in TEN patients.<sup>15</sup> In an experimental model of TEN, the disease was prevented by transferring lymph node cells from euthymic mice, but it was not prevented when CD4<sup>+</sup> or CD25<sup>+</sup> cells were depleted from these lymph node cells.<sup>16</sup> Collectively, these data suggested that thymus-derived Treg cooperate with CD11c<sup>+</sup> dendritic cells to prevent TEN in this animal model.<sup>16</sup> In four patients with TEN, flow cytometry identified normal numbers of Treg in the peripheral blood, whereas their capacity to migrate into the skin and to suppress the activation of effector T cells was profoundly impaired, thereby allowing drug-specific T cells to function as cytotoxic T cells.<sup>8</sup> The major histological difference between SJS/TEN and EMM is the presence of extensive necrosis of the epidermis: the full-thickness epidermal necrosis characteristically observed in SJS/TEN is not seen in the majority of

EMM cases. In our study, the histological density of CD4<sup>+</sup> cells and Foxp3<sup>+</sup> cells in EMM was significantly higher than that in SJS/TEN. Collectively, these data support the idea that Treg are involved in the salvage of cytotoxic T-cell-mediated epidermal injury. Because the densities of CD4<sup>+</sup> cells and Foxp3<sup>+</sup> cells were correlated in our study, an immunopathological evaluation of CD4<sup>+</sup> cells or Treg could equally help to discriminate SJS/TEN from EMM.

Previous histological studies of SJS/TEN versus erythema multiforme (EM) focused on the degree of inflammatory cell infiltration, and controversial results have been reported.<sup>17-21</sup> Most reports demonstrated more dermal inflammation and more exocytosis in EMM compared with SJS/TEN.<sup>17-20</sup> Conversely, Quinn *et al.*<sup>21</sup> reported that the density of inflammatory infiltrates in TEN varied and was correlated with the percentage of total body surface area sloughing and mortality. In our quantitative analysis, there was also an immunohistological spectrum in SJS/TEN that ranged from sparse CD8<sup>+</sup> cells to extensive CD8<sup>+</sup> cells, whereas the density of CD4<sup>+</sup> cells was significantly lower than that in EMM. A previous immunopathological study demonstrated that the nature of inflammatory cells differed between EM and SJS/TEN: there was dense infiltration of T lymphocytes in EM, whereas macrophages and dermal dendrocytes predominated, with strong immunoreactivity for tumor necrosis factor- $\alpha$  in SJS/TEN.<sup>17</sup> Our study confirmed the significantly higher density of CD68<sup>+</sup> macrophages in SJS/TEN than in EMM ( $P = 0.007$ ). In previous immunopathological studies of SJS/TEN, the density of CD1a<sup>+</sup> cells in the epidermis was reported to be depleted<sup>22</sup> or to be similar to that of normal skin.<sup>23</sup> We also failed to demonstrate significant depletion of CD1a<sup>+</sup> cells in SJS/TEN because of the timing of biopsy in the early period ( $4.14 \pm 3.48$  days). In some cases of SJS/TEN in our series, where the epidermis exhibited full-thickness necrosis, the number of CD1a<sup>+</sup> cells was depleted focally. Similar findings in a case of TEN have been reported elsewhere.<sup>24</sup>

In conclusion, this study demonstrated significantly higher granulysin and perforin expression per CD8<sup>+</sup> T cell in SJS/TEN and a significantly greater density of CD4<sup>+</sup> T cells or Foxp3<sup>+</sup> cells in EMM. These panels of antibodies for labeling cytotoxic molecules, CD4 and Treg should be useful for discriminating SJS/TEN and EMM based on the skin biopsy in the early phase of the disease.

## ACKNOWLEDGMENTS

This work was partly supported by Health and Labor Sciences Research Grants (Research on Intractable Diseases) from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.

## REFERENCES

- 1 Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS *et al.* Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; **129**: 92-96.
- 2 Roujeau JC. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severity variants of the same disease, which differs from erythema multiforme. *J Dermatol* 1997; **24**: 726-729.
- 3 Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC. Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. *Arch Dermatol* 1995; **131**: 539-543.

- 4 Hosaka H, Ohtoshi S, Nakada T, Iijima M. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: frozen-section diagnosis. *J Dermatol* 2010; **37**: 407–412.
- 5 Chung WH, Hung SI, Yang JY *et al.* Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med* 2008; **14**: 1343–1350.
- 6 Abe R, Yoshioka N, Murata J, Fujita Y, Shimizu H. Granulysin as a marker for early diagnosis of the Stevens-Johnson syndrome. *Ann Intern Med* 2009; **151**: 514–515.
- 7 Fujita Y, Yoshioka N, Abe R *et al.* Rapid immunochromatographic test for serum granulysin is useful for the prediction of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2011; **65**: 65–68.
- 8 Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y, Kimishima M, Mizukawa Y, Shiohara T. Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol* 2009; **182**: 8071–8079.
- 9 Suzuki T, Tate G, Ikeda K, Mitsuya T. A novel multicolor immunofluorescence method using heat treatment. *Acta Med Okayama* 2005; **59**: 145–151.
- 10 Henkart PA. Lymphocyte-mediated cytotoxicity: two pathways and multiple effector molecules. *Immunity* 1994; **1**: 343–346.
- 11 Peña SV, Hanson DA, Carr BA, Goralski TJ, Krensky AM. Processing, subcellular localization, and function of 519 (granulysin), a human late T cell activation molecule with homology to small, lytic, granule protein. *J Immunol* 1997; **158**: 2680–2688.
- 12 Kaspar AA, Okada S, Kumar J *et al.* A distinct pathway of cell-mediated apoptosis initiated by granulysin. *J Immunol* 2001; **167**: 350–356.
- 13 Hanson DA, Kaspar AA, Poulain FR, Krensky AM. Biosynthesis of granulysin, a novel cytolytic molecule. *Mol Immunol* 1999; **36**: 413–422.
- 14 Schlapbach C, Zawodniak A, Irla N *et al.* NKp46<sup>+</sup> cells express granulysin in multiple cutaneous adverse drug reactions. *Allergy* 2011; **66**: 1469–1476.
- 15 Roujeau JC, Moritz S, Guillaume JC *et al.* Lymphopenia and abnormal balance of T-lymphocyte subpopulations in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol Res* 1985; **277**: 24–27.
- 16 Azukizawa H, Sano S, Kosaka H, Sumikawa Y, Itami S. Prevention of toxic epidermal necrolysis by regulatory T cells. *Eur J Immunol* 2005; **35**: 1722–1730.
- 17 Paquet P, Nikkels A, Arrese JE, Vanderkelen A, Pierard GE. Macrophages and tumor necrosis factor  $\alpha$  in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1994; **130**: 605–608.
- 18 Côté B, Wechsler J, Bastuji-Garin S, Assier H, Revuz J, Roujeau JC. Clinicopathologic correlation in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol* 1995; **131**: 1268–1272.
- 19 Paquet P, Piérard GE. Erythema multiforme and toxic epidermal necrolysis: a comparative study. *Am J Dermatopathol* 1997; **19**: 127–132.
- 20 Watanabe R, Watanabe H, Sotozono C, Kokaze A, Iijima M. Critical factors differentiating erythema multiforme majus from Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN). *Eur J Dermatol* 2011; **21**: 889–894.
- 21 Quinn AM, Brown K, Bonish BK *et al.* Uncovering histologic criteria with prognostic significance in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2005; **141**: 683–687.
- 22 Friedmann PS, Strickland I, Pirmohamed M, Park BK. Investigation of mechanisms in toxic epidermal necrolysis induced by carbamazepine. *Arch Dermatol* 1994; **130**: 598–604.
- 23 Caproni M, Torchia D, Schincaglia E *et al.* The CD40/CD40 ligand system is expressed in the cutaneous lesions of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis spectrum. *Br J Dermatol* 2006; **154**: 319–324.
- 24 Merot Y, Gravallesse E, Guillén FJ, Murphy GF. Lymphocyte subsets and Langerhans' cells in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1986; **122**: 455–458.

# Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症の 全国疫学調査 —平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患 克服研究事業）重症多形滲出性紅斑に関する調査研究—

重症薬疹研究班

北見 周<sup>1</sup> 渡辺秀晃<sup>1</sup> 末木博彦<sup>1</sup> 飯島正文<sup>1</sup> 相原道子<sup>2</sup> 池澤善郎<sup>2</sup>  
 狩野葉子<sup>3</sup> 塩原哲夫<sup>3</sup> 森田栄伸<sup>4</sup> 木下 茂<sup>5</sup> 相原雄幸<sup>6</sup> 白方裕司<sup>7</sup>  
 藤山幹子<sup>7</sup> 外園千恵<sup>5</sup> 椛島健治<sup>8</sup> 小豆澤宏明<sup>9</sup> 浅田秀夫<sup>10</sup> 橋本公二<sup>7</sup>

## 要旨

全国の皮膚科専門医研修施設を対象として、2005 年～2007 年の 3 年間に経験された Stevens-Johnson syndrome (SJS) ならびに toxic epidermal necrolysis (TEN) について調査登録票による疫学調査を行った。SJS 258 例、TEN 112 例、合計 370 例の調査登録票が回収された。人口 100 万人あたりの年間の発症頻度は SJS が 3.1 人、TEN が 1.3 人で合わせて 4.4 人と算出された。SJS : TEN の比は 2.3 : 1 であった。SJS、TEN とともに 30 歳代に小ピークが、60 歳代に最大のピークがあった。男女比は SJS で 1 : 1.14、TEN では 1 : 0.95 であった。死亡率は SJS が 3%、TEN が 19% であった。SJS、TEN とともに被疑薬は抗菌薬等と解熱鎮痛消炎薬が最も多く、次いで抗てんかん薬、循環器疾患治療薬が上位を占めた。被疑薬開始日から皮疹出現までの期間は抗てんかん薬が抗菌薬等より有意に長かった。重症度スコアの平均値は SJS で  $5.0 \pm 2.0$ 、TEN で  $8.3 \pm 2.7$  で両群間には有意差があった。眼病変は TEN では 77% に対し、SJS では 26% と大差があった。血癍を伴う口唇びらん、口腔内の広範囲血癍を伴うびらん、陰部びらん、呼吸器障害など粘膜症状の頻度はいずれも SJS より TEN において統計学的に有意に高かった。組織学的にも SJS は TEN よりアポトーシスや表皮全層性壊死の頻度が有意に低いことを考え合わせると、本調査では SJS の中に重症多形紅斑 (erythema multiforme major : EM major) が紛れ込んでいる可能性が考えられた。死亡例解析結果から死亡例は年齢が高い、被疑薬は抗菌薬等の割合が高い、皮疹より発熱が先行する症例が多い、重症度スコアが高い、感染症合併、肝機能障害、末梢血異常、腎機能障害、呼吸器障害、循環器障害などの他臓器障害が多い、単独療法より、集学的治療がなされていたなどの傾向があった。

- 1) 昭和大学医学部皮膚科学  
〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8
  - 2) 横浜市立大学医学部皮膚科学
  - 3) 杏林大学医学部皮膚科学
  - 4) 島根大学医学部皮膚科学
  - 5) 京都市立医科大学視覚機能再生外科学
  - 6) 横浜市立大学附属市民総合医療センター小児科
  - 7) 愛媛大学大学院医学系研究科感覚皮膚医学
  - 8) 京都大学大学院医学系研究科皮膚科学
  - 9) 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学
  - 10) 奈良県立医科大学皮膚科学
- 平成 23 年 2 月 25 日受付、平成 23 年 3 月 25 日掲載決定  
 【別刷請求先】北見 周  
 昭和大学医学部皮膚科学教室（主任：飯島正文教授）  
 〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8  
 電話：03-3784-8556 FAX：03-3784-8364  
 e-mail：derma@med.showa-u.ac.jp

## はじめに

薬疹のうち生命予後を脅かすもの、失明や慢性呼吸器障害など重篤な後遺症を残すものは重症薬疹として取り扱われている。重症薬疹の代表的病型である Stevens-Johnson syndrome (SJS) と中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis : TEN, Lyell 症候群) は長年別個の疾患概念と考えられてきた。しかし基本的な病態や病理組織所見に共通点が多く、1993 年に欧米の薬疹研究グループ<sup>1)</sup>により SJS と TEN を同一疾病スペクトラムと捉え、表皮剝離面積により両者を分類することが提唱された。わが国でも 2002 年に厚生労働科学研究班（主任研究者：橋本公二教授<sup>2)</sup>による両疾患の診断基準が提唱され、表皮の壊死性変化に基づく表

図1 調査登録票

**重症度スコア**

項目	点数	判定
1 38度以上の発熱	1	<input type="checkbox"/>
2 皮膚の水疱、びらん	30%以上: 3 10~30%: 2 10%未満: 1	<input type="checkbox"/>
3 表皮全層の壊死	1	<input type="checkbox"/>
4 粘膜疹	粘膜充血: 1 眼症状: 1 上皮欠損: 1 口唇びらん: 1 口唇・口腔症状: 1 陰部びらん: 1	<input type="checkbox"/>
5 呼吸器障害	1	<input type="checkbox"/>
6 肝機能障害 (ALT > 100 IU/L)	1	<input type="checkbox"/>
スコア合計		<input type="checkbox"/>

ただし以下はスコアに関わらず重症と判断する

- 1) 表皮剥離面積が50%以上
- 2) 眼球、眼瞼結膜上皮の偽膜形成、びらんが高度なもの
- 3) SJS/TENに起因する呼吸器障害のみられるもの
- 4) びまん性紅斑型TEN

5点以下 中等症  
6点以上 重症

重症度スコア判定  中等症  重症

皮剥離面積が体表面積の10%未満をSJS、10%以上をTENと分類された。また2009年には同研究班より、SJSおよびTENの治療指針が提唱された<sup>3)</sup>。

わが国におけるSJSならびにTENの疫学的・統計学的解析は学会や学術雑誌に報告された症例の集計結果に基づいており、通常とは異なる特異な症例が多く含まれていること、死亡例が報告され難いことから、必ずしも現状を正確に反映しているとは言えない。すでに欧州では1,800病院のネットワークを用いた症例の登録システムが確立されており、疫学研究や治療の有効性などの研究に用いられている (EuroSCAR: severe cutaneous adverse reaction)<sup>4)</sup>。そこで我々は全国の皮膚科専門医研修施設<sup>5)</sup>を対象として、SJSならびにTENの症例について多項目にわたる詳細な調査を行った。回収された調査登録票を基に患者背景、原因薬剤、臨床症状、重症度スコア、治療、転帰ならびに後遺症に関する集計を行い、統計学的解析を加えたので報告する。

## 対象と方法

### 1) 調査対象期間

2005~2007年の3年間

### 2) アンケートによる一次調査<sup>6)</sup>

重症薬疹の診断・治療が可能な施設として、全国の社団法人日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修施設607施設を対象に一次アンケート調査を行った。

### 3) 調査登録票による二次調査

一次アンケート調査の最終結果を基にSJSとTENの治療経験のある212施設を対象にSJS/TEN調査登録票を郵送した(図1)。調査項目は1.診断基準、2.患者基本情報、3.被疑薬および投与期間、原因薬剤検索、4.臨床症状および検査所見: 症状出現日、発熱、皮疹の性状・面積、病理組織学的検査、眼症状、口唇・口腔・陰部粘膜症状、内分泌異常、循環器障害、消化器障害、呼吸器障害、末梢血異常、肝機能障害、腎機能障害、感染症合併、5.重症度スコア(図1)、6.治療、転帰、後遺症、と広範囲に及んだ。

表 1 Stevens-Johnson 症候群 (SJS) 診断基準 2005

	Stevens-Johnson 症候群 (SJS) 診断基準 2005 (n=258)	計	%
主要項目	1. 皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変 (出血性あるいは充血性) がみられること	243	94
	2. しばしば認められるびらん若しくは水疱は, 体表面積の 10% 未満であること	242	94
	3. 発熱	221	86
副所見	4. 皮疹は非典型的ターゲット状多形紅斑である	145	56
	5. 角膜上皮障害と偽膜形成のどちらか, あるいは両方を伴う両眼性の非特異的結膜炎	68	26
	6. 病理組織学的に, 表皮の壊死性変化を認める	129	50

表 2 Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) 診断基準 2005

	Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) 診断基準 2005 (n=112)	計	%
主要項目	1. 体表面積の 10% を超える水疱, 表皮剥離, びらん	111	99
	2. ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS) を除外できる	108	96
	3. 発熱	104	93
副所見	4. 皮疹は広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑である	97	87
	5. 粘膜疹を伴う, 眼表面上皮と偽膜のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の非特異的結膜炎	86	77
	6. 病理組織学的に, 顕著な表皮壊死を認める	80	71
臨床型	SJS 進展型	74	66
	びまん性紅斑型	27	24
	不全型	1	1
	特殊型	4	4

#### 4) 統計学的解析

統計学的解析方法の選択は質的変量に関する関連性解析は  $\chi^2$  乗検定もしくは Fisher の正確検定を, 量的変量に関する関連性解析は 2 集団の分布が正規分布を示す場合は  $t$ -検定をそれ以外の場合は Wilcoxon の順位和検定, Mann-Whitney 検定を選択した. 被疑薬投与から皮疹出現までの期間など時間解析には Kaplan-Meier の生存時間推定, 生存時間曲線を用いた.

## 結果

### 1) 施設数と症例数

アンケートによる一次調査 (最終結果): 607 施設のうち 332 施設 (54.7%) から回答が得られ, SJS と TEN の治療経験のある施設は 212 施設 (34.9%) であった. 調査登録票による二次調査: 212 施設中 137 施設 (64.6%) より調査登録票が回収された. 3 年間分の調査登録票は SJS 258 例, TEN 112 例で合計 370 例に達した.

### 2) 診断基準との合致率

厚生労働科学研究班による“SJS の診断基準 2005”との照合結果は主要項目 1 が 94%, 項目 2 が 94%, 項目 3 が 86% の症例で該当した. これに対し副所見では項目 4 が 56%, 項目 5 が 26%, 項目 6 が 50% と主要項目に比し該当症例が少なかった (表 1). “TEN の診断基準 2005”では主要項目 1 が 99%, 項目 2 が 96%, 項目 3 が 93% の症例で該当した. 副所見では項目 4 が 87%, 項目 5 が 77%, 項目 6 が 71% で, TEN の方が SJS より該当する率が高かった. TEN の臨床型は 66% が SJS 進展型, 24% がびまん性紅斑型であった (表 2).

### 3) 患者基本情報

#### a) 患者数および発症頻度

2005 年度国勢調査の全国人口統計<sup>7)</sup>を参考に人口 100 万人/年あたり患者数を算出した. SJS は年間 0.7 人で, TEN は年間 0.3 人であった. SJS : TEN は 2.3 : 1 であった. 一次調査における SJS と TEN の治療経

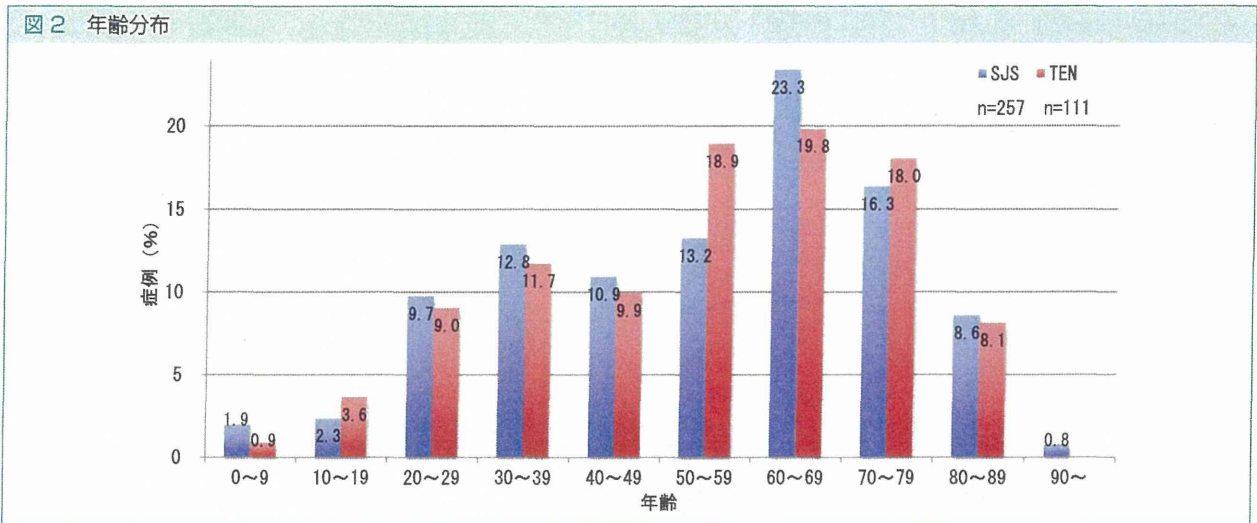


表3 被疑薬 (SJS, TEN)

SJS	被疑薬 (n=637)	投与数	%	TEN	被疑薬 (n=334)	投与数	%
1	抗菌薬等	104	16.3	1	抗菌薬等	65	19.5
2	解熱鎮痛消炎薬	93	14.6	2	解熱鎮痛消炎薬	56	16.8
3	抗てんかん薬	89	14.0	3	循環器疾患治療薬	38	11.4
4	循環器疾患治療薬	57	8.9	4	抗てんかん薬	33	9.9
5	精神神経疾患治療薬	44	6.9	5	消化性潰瘍治療薬	32	9.6
6	消化性潰瘍治療薬	37	5.8	6	総合感冒薬	24	7.2
7	総合感冒薬	35	5.5	7	呼吸器疾患治療薬	18	5.4
8	高尿酸血症治療薬	33	5.2	8	高尿酸血症治療薬	12	3.6
9	生薬・ビタミン・サプリメント	20	3.1	9	精神神経疾患治療薬	8	2.4
10	抗リウマチ薬・ステロイド薬	19	3.0		アレルギー疾患治療薬	8	2.4
11	呼吸器疾患治療薬	18	2.8	11	抗リウマチ薬・ステロイド薬	5	1.5
12	アレルギー疾患治療薬	13	2.0	12	生薬・ビタミン・サプリメント	4	1.2
13	その他	53	8.3	13	その他	31	9.3

験のある施設の割合34.9%、二次調査票の回答率64.6%から逆算すると発症頻度は人口100万人あたり、SJSが年間3.1人、TENが年間1.3人であった。

b) 年齢・性別

年齢はSJS (n=257) で54.5±20.17歳 (平均±SD)、TEN (n=111) で55.2±19.84歳 (平均±SD) でともに30歳代に小ピークが、60歳代に最大のピークがあった(図2)。男女比はSJSで1:1.14であるのに対し、TENでは1:0.95といずれも性差はみられなかった。

c) 原疾患

薬剤の投与理由となった原疾患はSJSでは感冒・呼吸器疾患が26.6%、精神神経疾患が12%、高血圧・循環器疾患が7.5%、てんかん・痙攣とリウマチ・膠原

病がいずれも7.1%の順であった。TENでも感冒・呼吸器疾患が最も多く33.3%、次いで消化器疾患が11.4%、良性・悪性腫瘍等9.1%の順であった。

d) 既往歴・合併症

既往歴はSJSでは高血圧・循環器疾患が27.2%、良性・悪性腫瘍等10.3%、糖尿病9.9%、消化器疾患7.5%の順であった。これに対しTENでも高血圧・循環器疾患が最も多く22.9%、次いで消化器疾患15.2%、良性・悪性腫瘍等11.4%、糖尿病9.5%の順であった。SJS、TENともに高血圧・循環器疾患、糖尿病、消化器疾患、良性・悪性腫瘍等で過半数を占めていた。合併症はマイコプラズマ感染症がSJSの3%、TENの2%、悪性腫瘍がSJSの9%、TENの12%にあった。



図3 被疑薬投与開始から皮疹出現までの期間

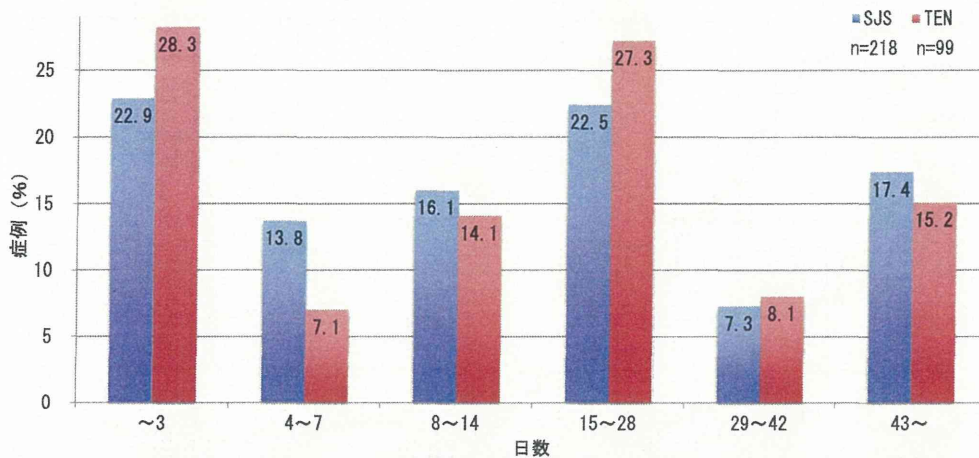
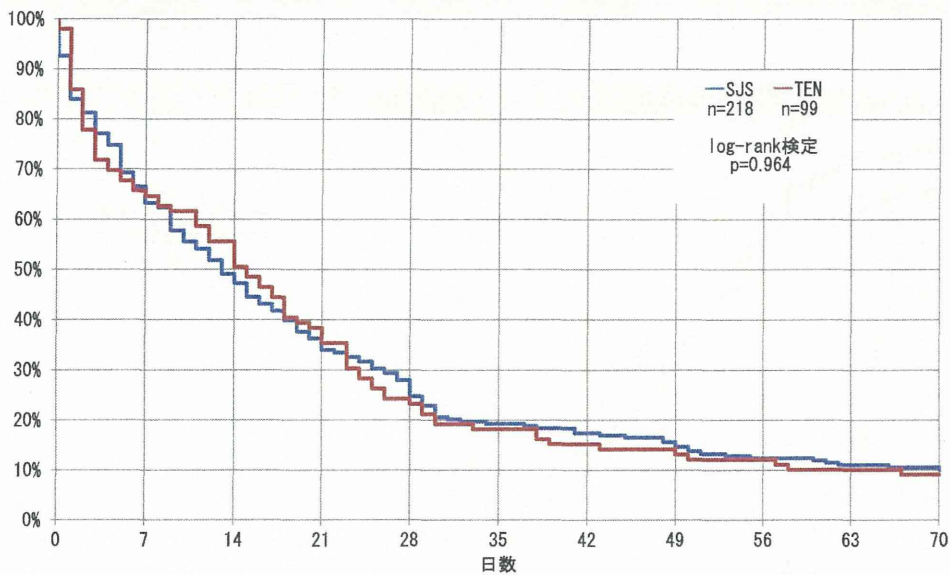


図4 被疑薬投与開始から皮疹出現までの期間（日数70までの表示）



#### 4) 被疑薬・原因薬検索

##### a) 被疑薬の内訳

被疑薬はSJSでは抗菌薬等（抗ウイルス薬、抗結核薬等含む）16.3%，解熱鎮痛消炎薬14.6%，抗てんかん薬14%の順であった。TENでは抗菌薬等19.5%，解熱鎮痛消炎薬16.8%，循環器疾患治療薬11.4%の順で、ともに抗菌薬等と解熱鎮痛消炎薬が全体の約1/3を占めた（表3）。

被疑薬の記載が2薬剤以上の症例はSJSでは146例（61%：146/241），TENでは83例（78%：83/107）であった。消化性潰瘍治療薬の抗菌薬等との併用はSJSで32%（11/34），TENでは52%（16/31），また消

化性潰瘍治療薬と解熱鎮痛消炎薬との併用はSJSで62%（21/34），TENでは39%（12/31）であった。

抗菌薬等の内訳については、SJSではセフェム系24%，ピリドンカルボン酸系（合成抗菌薬）21.2%，マクロライド系8.7%の順であった。TENでもセフェム系40%，ピリドンカルボン酸系（合成抗菌薬）18.5%，ペニシリン系18.5%の順で、いずれもセフェム系とピリドンカルボン酸系（合成抗菌薬）で約半数を占めた。

解熱鎮痛消炎剤薬の内訳についてはSJSではロキソプロフェンナトリウム25.8%，アセトアミノフェン19.4%，イブプロフェン15.1%の順で、TENでも同様にロキソプロフェン25%，アセトアミノフェン25%，イブプロフェン10.7%でありいずれにおいてもこれ

図5 抗てんかん薬・抗菌薬等投与開始から皮疹出現までの期間（日数 70 までの表示）

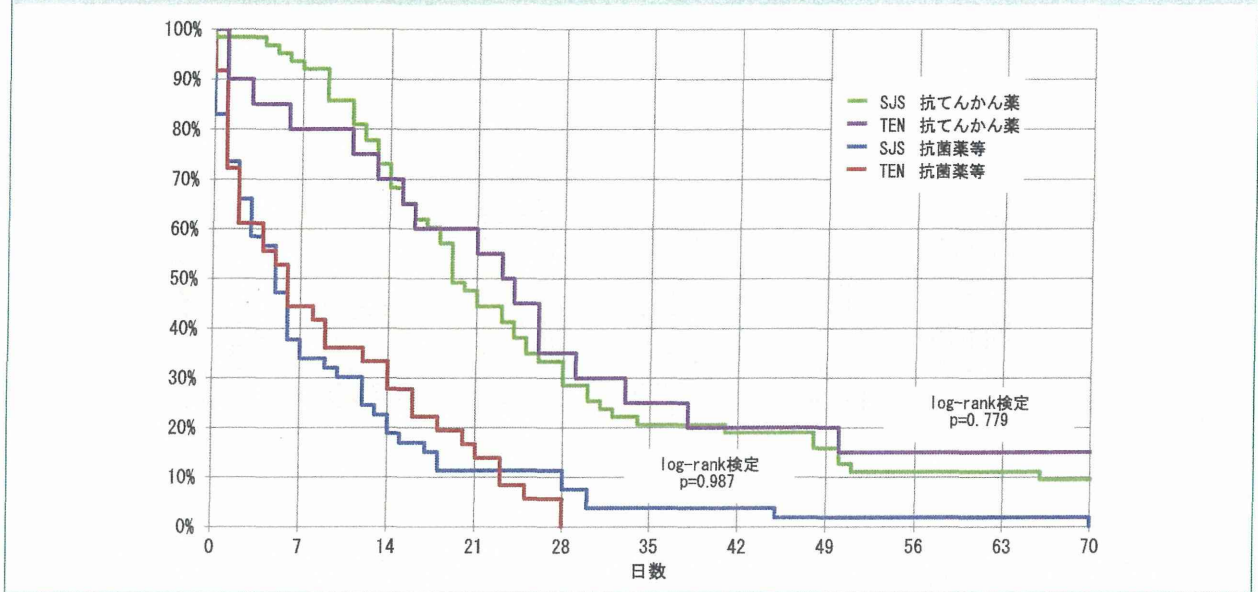
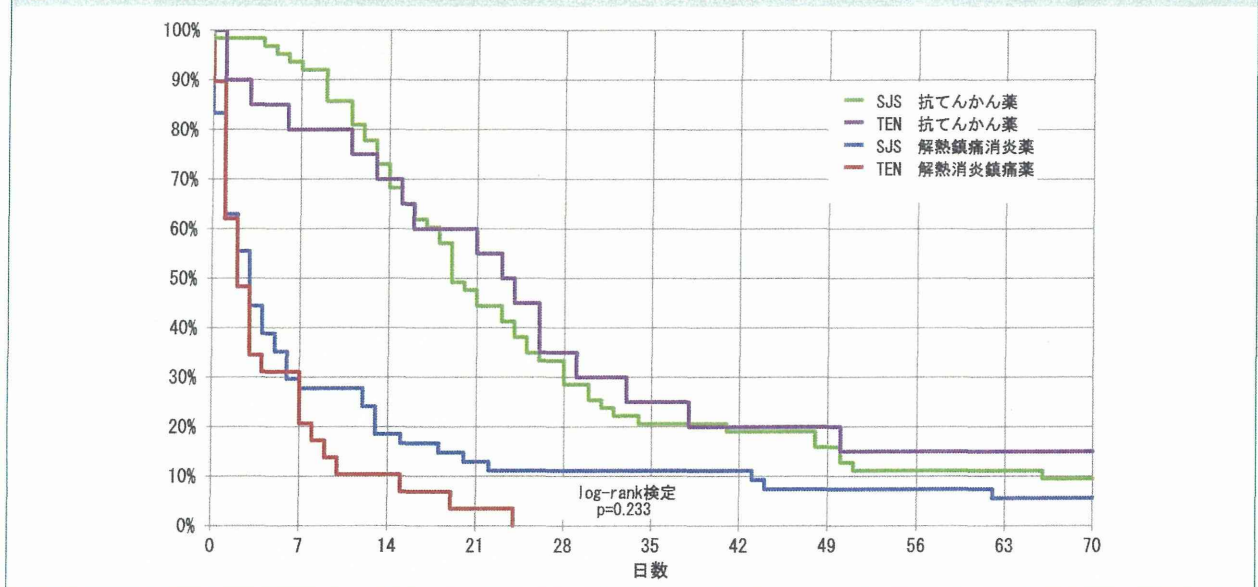


図6 抗てんかん薬・解熱鎮痛消炎薬投与開始から皮疹出現までの期間（日数 70 までの表示）



らの3剤で60%以上を占めていた。

抗てんかん薬の内訳については、SJSではカルバマゼピン41.6%、ゾニサミド18%、フェニトイン13.5%、バルプロ酸ナトリウム12.4%の順であった。TENでもカルバマゼピン42.4%、フェニトイン15.2%、ゾニサミド・バルプロ酸ナトリウム・フェノバルビタール12.1%の順であった。

b) 被疑薬の投与期間

被疑薬投与開始から皮疹出現までの期間は3日以内がSJSで22.9%、TENで28.3%、15日～28日がSJS

で22.5%、TENで27.3%、43日以降がSJSで17.4%、TENで15.2%とSJS、TENのいずれにおいても3つのピークがみられた(図3)。被疑薬投与開始日と皮疹出現日が同一の症例がSJSで16例、TENで2例あった。

被疑薬の投与開始から皮疹出現までを解析対象時間とし、Kaplan-Meierの生存時間推定、生存時間曲線を求めた(図4)。SJSでは被疑薬投与開始から7日までに36.7%において皮疹が出現し、14日までには52.8%、28日までには全体の75.2%に、さらに70日ま